Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. F. Flury.

Beitrag zur toxikologischen Wirkung technischer Lösungsmittel.

1 : 4 — Dioxan.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayr. Julius Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Otto Klimmer

aus Ludwigshafen/Rh.

1937

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Prof. Dr. Ferdinand Flury.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters!
Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549802_0226

Das Dioxan oder Diäthylendioxyd mit der Formel

$$\begin{array}{c} CH_2 - CH_2 \\ O < \qquad > O \\ CH_2 - CH_2 \end{array}$$

ist eine farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch, der an den des absoluten Alkohols erinnert. 1 : 4-Dioxan mischt sich in jedem Verhältnis mit Wasser und allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Diese Eigenschaften lassen das Dioxan in der Technik und chemischen Industrie gerade in den letzten Jahren in immer größerem Maße zur Verwendung kommen. Nach Literaturangaben dient es als Lösungsmittel für Molekulargewichtsbestimmungen[1]), als Lösungs- und Weichhaltungsmittel für Nitrozellulose, Zelluloid, Acetylzellulose[2]), als Lösungsmittel für Zelluloseester und -äther[3]), als Reinigungs- und Imprägnierungsmittel[4]), als Lösungsmittel für Zelluloseesterlacke[5]), als Lösungsmittel von Fetten, Wachsen und festen Kohlenwasserstoffen, natürlichen und künstlichen Harzen und deren Gemischen in der Lack- und Schuhkremherstellung, evtl. mit anderen Lösungsmitteln zusammen[6]), zum Aufschließen von Pflanzenfaserstoffen unter Verwendung von Katalysatoren[7]), zum Entwässern von tierischen Objektschnitten bei der mikroskopischen Objekteinbettung[8]).

Dioxan ist also ein als Hilfsstoff in der Industrie in hohem Ausmaße verwendeter Stoff. Er besitzt mittlere Flüchtigkeit, sein Kp. liegt bei 101,3° C. Bei der ausgedehnten industriellen Verwendung als Lösungsmittel in einer ganzen Reihe von Berufsgruppen ist mit der chronischen Einwirkung durch dauernde Einatmung zu rechnen, vor allem dort, wo das Dioxan als Lösungsmittel mit Farben, Lacken und Beizen in Autolackierereien feinst zerstäubt wird, ferner wo die Luft in Tanks und Fässern über der Dioxanflüssigkeit abgeschlossen ist und so hohe Konzentrationen an Dioxandampf erreicht werden.

Daher hat die Kenntnis der toxikologischen Eigenschaften dieses Stoffes ein hohes medizinisches Interesse. Im Anschluß an jahrelange und ausgedehnte Untersuchungen über die Toxikologie technisch wichtiger Lösungsmittel am Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg durch Herrn Prof. Flury und Herrn Priv.-Doz. Dr. Wirth habe ich diesen Stoff auf seine toxikologischen Eigenschaften hin untersucht.

Bisher lag nur die Arbeit von W. P. Yant[9]) vor. Yant's Arbeit besagt, daß dioxanhaltige Luft bei Meerschweinchen hauptsächlich

Augen-, Nasen-, Halsreiz, also relativ harmlose Erscheinungen hervorruft. Bei mittlerer Konzentration sollen Gehirnhyperämie und Lungenschäden mit Lungenödem auftreten, bei höheren Konzentrationen Narkoseerscheinungen. Durch den niederen Dampfdruck des Dioxans bei 20° C sei eine tödliche Konzentration in der Luft nur bei langer Einwirkungszeit zu erreichen. Während wir uns bereits mit der Arbeit des Themas beschäftigen, wurde uns die Arbeit von A. Fairley[10]) bekannt, die im Gegensatz zu Yants Arbeit auf die viel höhere Giftigkeit des Stoffes hinwies. Da vielfach Unterschiede zwischen reinen und technischen Präparaten bestehen, habe ich ein absolut reines Präparat mit dem Reinheitsgrad 99,6%, Fp. 11,60° C, DK 2,23 benutzt. Das technische Präparat hatte den Reinheitsgrad 96,4%, den Fp. 9,7° und DK 2,46.

Als Tiere verwendete ich weiße Mäuse und Katzen.

I. Akute Versuche an weißen Mäusen.

Die Versuchsanordnung war hiebei folgende:

Als Versuchsraum diente für jede Substanz eine Glasflasche mit weitem Hals und eingeschliffenem Glasstöpsel. Rauminhalt der Flaschen 32,5 bzw. 31,5 l Inhalt. Vor Beginn des Versuches wurden die Mäuse — für jede Flasche 2 von etwa gleichem Gewicht — in die Flaschen eingesetzt. Zur Vermeidung von Schäden durch Nässe und Abkühlung war der Boden mit Filtrierpapier belegt. Das Dioxan wurde mittels Pipetten in genau abgemessenen Mengen auf eine in die Flasche hinein hängende Filtrierpapierfahne durch den Flaschenhals aufgetropft und die Flasche sofort gasdicht verschlossen. Das Dioxan verdampfte sofort und erfüllte den Flaschenraum mit auf diese Weise genau meßbarer Konzentration an Dioxandampf. Während der Einwirkungsdauer wurde besonders auf Narkosesymptome bei den Tieren geachtet.

Der Beginn des reflexlosen Stadiums war allerdings bei dieser Versuchsanordnung während der Versuche nicht scharf festzustellen, da zur Vermeidung von Konzentrationsänderungen die Flaschen nicht geöffnet werden durften. Nach Eintritt des reflexlosen Stadiums wurden die Tiere aus den Flaschen entfernt, die Einwirkungsdauer festgestellt, und die Wiederkehr der Reflexe zum normalen Verhalten beobachtet.

In folgenden Tabellen sind die Ergebnisse dieser Versuche zusammengefaßt.

Um einen übersichtlichen Einblick in die Abhängigkeit der Beziehungen zwischen Konzentration und Einwirkungsdauer und den narkotischen Erscheinungen zu erhalten, werden in Folgendem die Versuche an weißen Mäusen kurvenmäßig dargestellt. Auf der Abszisse ist die angewandte Konzentration des Dioxans in mg/l, auf der Ordinate die Einwirkungszeit in Minuten aufgetragen. Die wesentlichsten narkotischen Symptome: Taumeln, Seitenlage, reflexloses Stadium sind durch verschieden gezeichnete Punkte und Linien angegeben:

Abb. 1 . Tier taumelt
× Tier in Seitenlage
o Tier reflexlos
— — — Mittelwerte für das Taumeln
_____ Mittelwerte für die Seitenlage
—.—.— Mittelwerte für das reflexlose Stadium.

Abb. 2 Es gelten hier dieselben Zeichen wie bei Abb. 1.

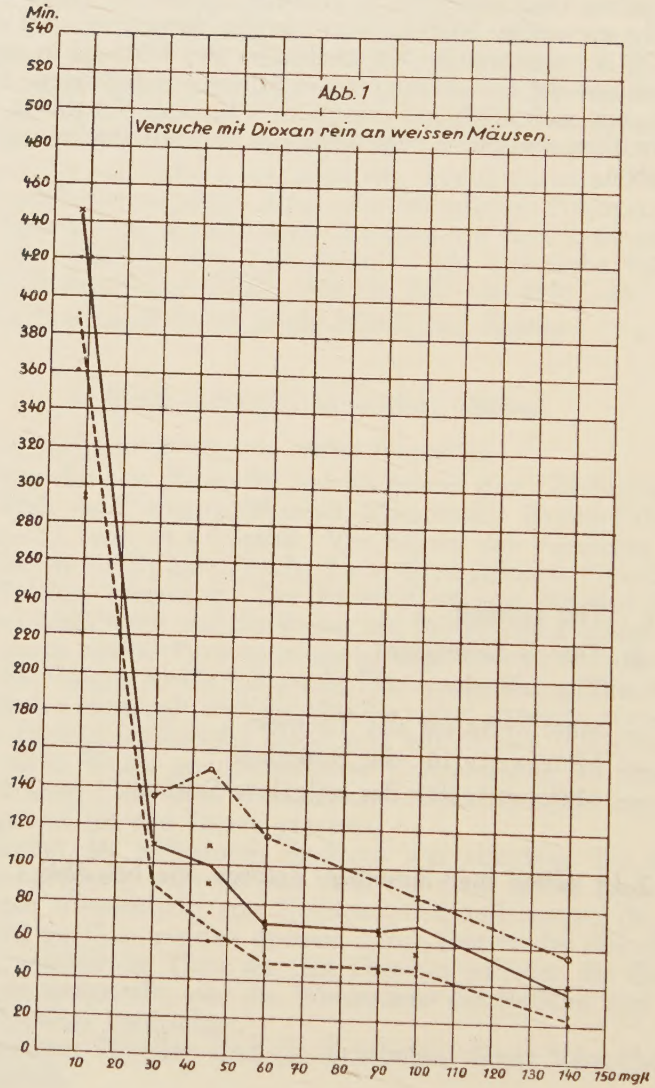

Abb. 1

Versuche mit Dioxan rein an weissen Mäusen.

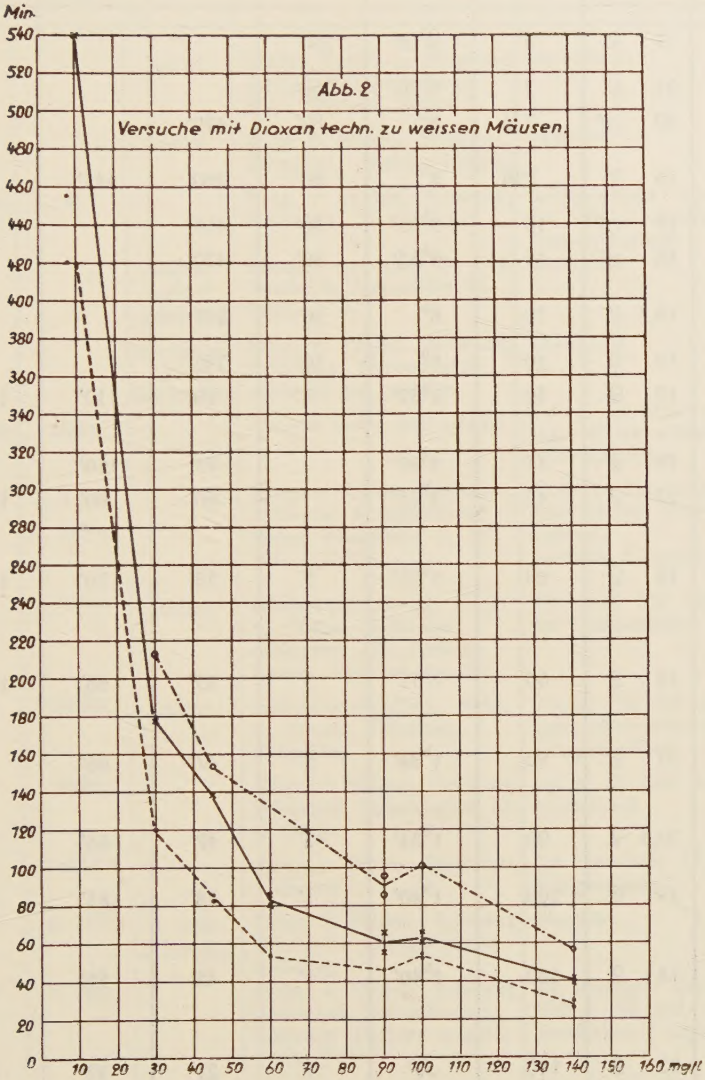

Abb. 2

Versuche mit Dioxan techn. zu weissen Mäusen.

4a) Versuche mit Dioxan

Vers. Nr.	Tiergewicht in g u. Geschl.	Angewandte Dioxanmenge in mg/l	Einwirkungsdauer	Verhalten während der Einwirkung: Dyspnoe nach	Taumeln nach	Seitenlage nach	Negative Reflexe n.
1	23 ♀	5	8h20	260'			
	21 ♀	5	8h20'	260'			
2	20 ♂	7½	8h	80'	420'		
	16 ♀	7½	8h	80'	360'	445'	
3	17 ♂	10	9h35'	30'	405'		
	16 ♂	10	9h35'	30'	420'		
4	18,5 ♀	10	8h	50'	295'		
	19 ♀	10	8h	50'	295'		
5	19 ♀	30	3h32'	4'	90'	110'	135'?
6	18 ♀	45	2h35'		75'	110'	
	22 ♀	45	2h35'		60'	90'	150'
7	18 ♀	60	1h55'	5'	53'	70'	115'
	18 ♀	60	1h55'	5'	45'	68'	115'
8	21 ♀	90	1h34'	2'	47'	66'	?
	20,5 ♀	90	1h34'	2'	47'	66'	?
9	19 ♀	100	1h40'	1'	48'	85'	?
	18 ♀	100	1h40'	1'	45'	55'	?
10	22 ♀	140	55'	1'	21'	32'	55'
	23 ♀	140	55'	1'	25'	40'	55'

Bemerkung: Bei Entfernung aus der Versuchsflasche bestand oberhalb 7½ mg/l ren, die aber im allgemeinen nach wenigen Stunden abklang. Der Lungenbefund leichte Anzeichen dafür vorhanden waren.

reinst an weißen Mäusen.

Verhalten nach der Einwirkung				
Atmung bei Herausnahme	Aufrichten nach	Laufen	Sonstige Symptome	Ausgang
		sofort	Pfoten, Schwanz, Schnauze gerötet; Lidspalten verklebt. Fressen sofort.	überleben
		sofort	Rötg. d. Pfoten, Schwanz, Schnauze. Leicht benom.	überlebt
Wenige tiefe Atemzüge	3′		Rötg. v. Pfoten, Schwanz, Schnauze. Frißt nicht.	in Seitenlage. Nach 20 Std. tot. Ohne erkennbaren Sektionsbefund.
		sofort sofort taumelnd	Fressen erst nach 24 Std. Verklebte Augenlider bei beiden.	überleben
Dyspnoe		sof. taum. sofort	Rötg. v. Pfoten, Schwanz, Schnauze. Fressen erst	überleben
Dyspnoe		Schwindel	nach 22 Std. wieder.	
Oberflächlich, langsam	nicht		Reflexe kurze Zeit positiv.	Tot n. 12 Min. in Seitenlage. Ohne erkennbaren Sektionsbefund
Dyspnoe	n. 5 Std.		Rötg. v. Pfoten, Schnauze, Schwanz. Lidspaltenverklebg. Lidreflexe n. 10 Min. positiv.	Tod in Bauchlage innerhalb 49 Std. Kein Lungenbefund. Leichtes Lungenödem
Dyspnoe	n. 22 Std.			
Dyspnoe	nicht	nicht	Lidspaltenverklebg. Rötg. v. Pfoten, Schwanz, Schnauze. Alle Reflexe innerh. 2½ Std. positiv.	Tot nach 3¼ Std. Leichtes Lungenödem.
Dyspnoe	nicht	nicht	Lidspaltenverklebg., Rötg. v. Pfoten, Schwanz, Schnauze.	Tot n. 7¼ Std. in Seitenlage, ohne erkennbaren Lungenbefund.
Dyspnoe	nicht		Rögt. v. Pfoten, Schwanz, Schnauze. Unbeweglich bis z. Tode.	tot n. 17 Std. Kein Lungenbefund.
Dyspnoe	nicht		Rötg. v. Pfoten, Schnauze, Schwanz.	tot innerhalb 15 Std. Lungenödem?
Dyspnoe	n. 135′	n. 140′ taumelnd	Rötg. d. Pfoten, Schwanz, Schnauze, Lidspaltenverklebung.	überlebt.
Dyspnoe	n. 26h		Rögt. v. Pfoten, Schwanz, Schnauze, Lidspaltenverklebung. Reflexe negativ nach 8 Std.	In ständiger Seitenlage. Tot n 36 Std. Ohne erkennbaren Lungenbefund.
Dyspnoe	nicht		Lidverklebg.; Lidreflexe nach ca. 5′ wieder positiv. Zitterbewegungen.	Tot n. 6½ Std. Kein erkennbarer Lungenbefund.
Dyspnoe	n. 48 h		Lidverklbg.; Lidreflexe n. ca. 5′ wieder positiv. Zitterbewegungen.	Innerhalb 67 Std. tot. Kein erkennbarer Lungenbef.

Dyspnoe. Auffällig die Hyperämie an Pfoten, Schwanz, Schnauze bei allen Tie-
war niemals eindeutig nach der Seite eines Oedems hin, wenn auch vereinzelt

4 b) Versuche mit Dioxan

Vers. Nr.	Tiergewicht in g u. Geschl.	Angewandte Dioxanmenge in mg/l	Einwirkungsdauer	Verhalten während der Einwirkung: Dyspnoe nach	Taumeln nach	Seitenlage nach	Negative Reflexe n.
1	21 ♀	5	$8^h20'$	260'			
	22 ♀	5	$8^h20'$	260'			
2	16 ♂	7,5	8^h	70'	420'		
	20 ♀	7,5	8^h	85'	455'		
3	17 ♂	10	$9^h38'$	30'	420'	540'	
	15 ♂	10	$9^h38'$	30'	420'	540'	
4	18 ♂	30	$3^h32'$	4'	120'	177'	212'
5	19 ♂	45	$2^h38'$	6'	83'	138'	
	22 ♂	45	$2^h38'$	6'	84'	138'	153'
6	18 ♂	60	$1^h55'$	6'	53'	80'	
	17 ♂					85'	
7	20 ♀	90	$1^h35'$	5'	45'	65'	95'
	20 ♀					55'	85'
8	19 ♀	100	$1^h40'$	1'	53'	65'	
	20½ ♀	100	$1^h40'$	1'	52'	60'	100'
9	22 ♀	140	56^h	1'	26'	39'	56'
	20 ♀				29'	41'	

Bemerkung: Bei so gut wie allen Tieren besteht nach Entfernung aus Vers.-Schnauze, des Schwanzes, bald abklingend. Bei höheren Konzentrationen fast immer vereinzelt Tränenträufeln: je höher die Konzentration, desto mehr.

technisch an weißen Mäusen.

Verhalten nach der Einwirkung				
Atmung bei Herausnahme	Aufrichten nach	Laufen	Sonstige Symptome	Ausgang
Angedeutete Dyspnoe	sofort		Leichte Hyperämie an Pfoten, Schwanz, Schnauze	überleben
Angedeutete Dyspnoe	sofort		Leichte Hypermie an Pfoten, Schwanz, Schnauze.	überleben
leicht dyspnoisch		sofort taumelnd	Nach 16 Std. Seitenlage, frißt nicht.	Tot n. 21½ Std. Därme mit schwärzl. Blutfüllung. Leichtes Lungenödem.
				überlebt.
Dyspnoe		sofort	frißt sofort.	überlebt.
Dyspnoe		sofort taumelnd	Frißt erst n. 15 Std.	überlebt.
Dyspnoe	n. 27 h	versucht n. 29 h	Lidreflexe n. 5' wieder pos., frißt nicht. Verklebte Lidspalten.	Tot innerh. 43 Std. in Bauchlage. Durch starke postmortale Veränderungen, kein klares Bild.
Dyspnoe	n. 21½ h		Frißt nicht, Zittern, Hyperämie (Pfoten, Schwanz)	Tot in Bauchl. n. 26 Std. Lungen o. Besonderheiten.
Dyspnoe	n. 16 h		Reflexe n. 2' pos. Frißt nicht, Zittern, Hyperämie, (Pfoten, Schwanz)	tot innerh. 48 Std. Leichtes Lungenödem.
Starke Dyspnoe	innerhalb 20 Std.	innerhalb 20 Std.	Fressen nicht, Rötg. v. Pfoten, Schwanz, Schnauze Nach 8 Std. in Seitenlage.	tot n. 8 Tg. Lunge: parasitäre Erkrankung.
			Rötg. v. Pfoten, Schwanz, Schnauze, fressen nicht.	tot n. 8½ Tg. in Trauerstellung. Lunge o. B.
Dyspnoe	nicht	nicht	Nach 25 Min. Reflexe wieder pos. Augenlider verkl.	tot n. 18 Std. in Seitenlage. Lunge o. B.
				tot innerh. 15 Std. in Seitenlage. Leicht. Lungenöd.
Dyspnoe	nicht		Rötg. d. Pfoten, Schwanz, Schnauze, Lidverklebg.	tot innerh. 21 Std. in Seitenlage. Leichtes L.-Oed.
Dyspnoe	nicht		Rötg. d. Pfoten, Schwanz, Schnauze. Reflexe n 2' pos.	tot n. 7 Std. Blasse Abdominal-Organe. Fragl. Lungenödem.
Dyspnoe	nicht		Reflexe n. 5' positiv.	tot innerh. 20 Std. Lungenödem.
Dyspnoe	nicht			tot n. 51 Std., Lunge ohne deutlichen Befund. Blasse Abd.-Organe.

Flasche Dyspnoe. Hier — wie bei reinem Dioxan — Hyperämie der Pfoten, mer leichtes Lungenödem. Durch Nasen- und Augenreizung. Wischbewegungen,

I. 2. Chronische Versuche an weißen Mäusen.

Um neben der akuten Einwirkung beider Stoffe, wie sie in der Industrie wohl seltener in Frage kommt, auch einen Einblick in die Wirkungsweise chronischer Einwirkung geringer Konzentrationen zu gewinnen, wurden im Anschluß an die eben besprochenen Versuche bei einer Konzentration, die — akut angewandt — keine narkotischen Erscheinungen hervorgerufen hatte, Versuche mit mehrtägiger Einwirkung an weißen Mäusen durchgeführt. Hierzu dienten für das technische und reine Präparat je 5 Tiere von etwa gleichem Gewicht. Die Versuchsanordnung war im übrigen dieselbe wie bei den Versuchen über die akute Wirkung der Stoffe. Einwirkungsdauer betrug täglich 8 Stunden bei einer Versuchsdauer von 18 Tagen. Einzelheiten der Versuche bezüglich des Verhaltens der Tiere gehen aus folgenden Tabellen hervor:

6 a) Mehrtägige Einwirkung von Dioxan rein auf weiße Mäuse.

Versuchsraum: Flasche von 32,5 l Inhalt.
Angewandte Menge Dioxan rein: 5 mg/l.
Einwirkungsdauer: 17 Tage, täglich 8 Stunden.
Versuchstiere: 5 weiße Mäuse gleichen Gewichts.

Datum	Verhalten während	Verhalten nach dem Versuch
1935 18. 1.	ohne besonderen Befund	Fressen sofort, anfänglich leicht dyspnoisch.
19. 1. 20. 1. 21. 1. 22. 1. 23. 1. 24. 1. 25. 1. 26. 1.	Pfoten, Schnauze, Schwanz leicht gerötet. Gelegentlich Wischen; gegen Versuchsende leichte Dyspnoe.	Fressen sofort. Leicht dyspnoisch.
27. 1. 28. 1.	2-tägige Pause. Tiere munter, fressen. Kein Gewichtsverlust seit Versuchsbeginn. Ohne Besonderheiten.	
29. 1. 30. 1. 1. 2. 2. 2. 3. 2. 4. 2.	Pfoten, Schnauze, Schwanz leicht gerötet. Gelegentlich Wischen; gegen Versuchsende leichte Dyspnoe.	Fressen sofort Leicht dyspnoisch.
	Tiere überleben in der Folgezeit alle, ohne erkennbaren Befund.	

6 b) Mehrtägige Einwirkung von Dioxan techn. auf weiße Mäuse.

Versuchsraum: Flasche von 31,5 l Inhalt.
Angewandte Menge Dioxan techn.: 5 mg/l.
Einwirkungsdauer: 17 Tage, täglich 8 Stunden.
Versuchstiere: 5 weiße Mäuse, gleichen Gewichts.

Datum	Verhalten während	Verhalten nach dem Versuch
1935 18. 1.	ohne besonderen Befund	Fressen sofort, anfänglich leicht dyspnoisch.
19. 1. 20. 1. 21. 1. 22. 1. 23. 1. 24. 1. 25. 1. 26. 1.	Pfoten, Schnauze, Schwanz leicht gerötet. Gelegentlich Wischen; gegen Versuchsende leichte Dyspnoe.	Fressen sofort. Leicht dyspnoisch.
27. 1. 28. 1.	2-tägige Pause. Tiere munter, fressen. Kein Gewichtsverlust seit Versuchsbeginn. Ohne Besonderheiten.	
29. 1. 30. 1. 1. 2. 2. 2. 3. 2. 4. 2.	Pfoten, Schnauze, Schwanz leicht gerötet. Gelegentlich Wischen; gegen Versuchsende leichte Dyspnoe.	Fressen sofort Leicht dyspnoisch.
	Tiere überleben in der Folgezeit alle, ohne erkennbaren Befund.	

II. Versuche an Katzen.

Weiterhin wurden Versuche mit beiden Präparaten an Katzen durchgeführt. Im Gegensatz zu den Mäuseversuchen wurde dabei im strömenden Dioxanluftgemisch von konstanter Versuchskonzentration gearbeitet. Die Versuchsanordnung in ihren wesentlichsten Punkten war folgende:

Verwendet wurden zu jedem Versuche 2 Katzen von möglichst gleichem Gewicht, die durch einen Schleusenkasten mit aufziehbarer Bodenklappe in den eigentlichen Gasraum mit gläsernen Wänden von 200 l Inhalt gebracht wurden. Die Herstellung des konstanten Luft-Dioxangemisches erfolgte so, daß aus einer Luftkompressoranlage die Luft über Reduzierventile und über eine Ablesevorrichtung (ihrer Strömungsgeschwindigkeit in l/Std.) in eine glä-

serne Mischkugel strömte, die mittels Paraffinbad auf die Verdampfungstemperatur des Dioxans erhitzt wurde. In diese Glasmischkugel tropfte von oben aus einem gläsernen Vorratsgefäß durch eine feine Glaskapillare mit konstanter Tropfgeschwindigkeit und Tropfengröße das Dioxan und verdampfte beim Auftreffen auf den gläsernen Kugelboden[1]). Der Dioxandampf mischte sich mit der eingeblasenen Luft und wurde durch ein Rohr, das in den gläsernen Versuchsraum mündet, mitgerissen. Die Strömungsgeschwindigkeitsmessung der Luft in Litern/Stunde wurde an einem sogenannten Rotameter abgelesen, der aus einem senkrecht stehenden Glasrohr besteht, in das die Luft von unten eindringt. Je nach ihrer Geschwindigkeit hebt die Luft im Glasrohr einen leichten Hartgummikörper verschieden hoch, an dessen Stand mittels einer in der Glasrohrwand angebrachten Skala die Strömungsgeschwindigkeit in Litern/Std. ohne Umrechnung abgelesen werden kann. Durch Einsetzen weiterer oder engerer Kapillaren in den Tropfapparat und Verringern oder Erhöhen der Strömungsgeschwindigkeit der durchgeblasenen Luft konnte die Konzentration des Dioxan-Luftgemisches in der Mischkugel und somit auch im Versuchsraum erhöht bzw. erniedrigt werden. Die verbrauchte Luft des Versuchsraums strömte durch ein Ansatzrohr direkt in den Exhaustor ab. Für die gleichmäßige Verteilung des Dioxan-Luftgemisches sorgte ein im Versuchsraum angebrachter und von außen elektrisch betriebener Ventilator. Zur Prüfung der Reflexe der Versuchstiere dienten während der Einwirkung Öffnungen in den Glaswänden durch die mit Drähten eingegangen werden konnte und die nachher mit Korkstopfen fest verschlossen wurden.

Die Berechnung der Dioxankonzentration in mg/l erfolgte

1. im Voraus aus der in Zeiteinheit (Minute) abgetropften Dioxanmenge. Zum Beispiel 30 Tropfen/Min.: 1 ccm Dioxan = 17 Tropfen: also tropften / Minute 1,76 ccm Dioxan in die Mischkugel. Da aber Volum . spez. Gewicht = die Menge in g ist, so sind 1,76 : 1,03 = 1,81 g = 1810 mg Dioxan/Min. durchgetropft. Bei einer Strömungsgeschwindigkeit von beispielsweise 1200 l/Std. strömen 20 l in der Minute durch, es beträgt also die Konzentration 90,5 mg/l.

2. Durch Auswiegen der in der ganzen Tropfzeit verbrauchten Dioxanmenge bei konstanter Strömungsgeschwindigkeit. Zum Beispiel 1000 g Dioxan in 500 Minuten verbraucht = 2 g pro Minute oder 2000 mg/Min. Wenn in der Minute 20 l Luft durchgeströmt sind, dann beträgt die Konzentration des Dioxan-Luftgemisches 100 mg/l.

---

*) Apparatur nach W. Wirth: Archiv für Gewerbepathol. u. -Hygiene 1933, 5. Band, 1. Heft, S. 5 u. 6.

Um beim Einsetzen der Tiere in den Versuchsraum dort schon die richtige gleichmäßige Dioxankonzentration vorzufinden, wurde schon etwa ½ bis 1 Stunde lang vor Versuchsbeginn der Apparat in Gang gesetzt. Die Versuchsraumtemperatur betrug im Durchschnitt 23° C bei einer Labortemperatur von 17—20° C.

Aus folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Versuche über die akute Einwirkung strömenden Dioxan-Luftgemische verschiedener Konzentrationen auf Katzen zu ersehen.

Sektionsbefunde der in den Dioxan-Strömungsversuchen gestorbenen Katzen.

9. Acute Strömungsversuche

Vers. Nr.	Tiergewicht in kg	Geschlecht	Angewandte Konzentration mg/l	Angewandte Konzentration Vol.%	Einwirkungsdauer in Min.	Gleichgewichtsstörg. nach Min.	Seitenlage nach Min.	Sonstige Symptome
1a	2,8	♀	44	1,2	430	270′		n. 5′ erhöhte Reflexerregbarkeit auf Klopfreize n. 20′ dyspnoisch n. 95′ Unruhe
1b	2,9	♀			430	270′		n. 160′ Tiere beißen sich. Zuletzt Bauchlage
2a	2,65	♀	65	1,8	258	150′		Unruhig, Tiere beißen sich nach 90 Minuten
2b	2,65	♀			258	150′	250′	
3a	2,9	♂	85	2,4	240	173′	215′	25′ Unruhe, 30′ beißt, 40′ Benommenheit.
3b	2,9	♀			240	165′	215′	30′ beißt, 100′ Benommenheit.
4a	3,45	♂	112	3,1	182′	94′	125′	45′ starke Unruhe 182′ Reflexe negat.
4b	3,25	♂			182′	74′	105′	n. 5′ bissig n. 5′ bissig
								Acute Strömungsversuche
1a	3,5	♂	44	1,2	430′			Würgreflex. Apathie Trauerstellung
1b	3,8	♂			430			Bauchlage
2a	3,9	♂	65	1,8	258	200′	240′	120′ Dyspnoe und Unruhe. 200′ bissig
2b	3,2	♂			258′	180′		180′ Unruhe, 200′ bissig.
3a	2,85	♀	85	2,4	245′	150′	240′	106 Minuten Unruhe, 115 Min. bissig.
3b	2,6	♀			245′	125′	245′	
4a	3,1	♀	112	3,1	180′	70′	180′	13′ Unruhe, starke Dyspnoe, 30′ Brechreiz.
4b	3,0	♂			180′	55′	105′	13′ Unruhe, starke Dyspnoe, 70′ bissig.

mit reinem Dioxan an Katzen.

Erste Versuche: d. Aufrichten des Körpers n.	Erste Versuche: des Laufens nach	Sonstige Symptome	Ausgang
	10′	Kopfzittern, Ruderbewegungen In Seitenlage, beißt, reizbar, frißt	tot n. 10 Tagen in Seitenlage und Benommenheit
n. 5′		nicht, taumelt b. Laufen.	
	4′ taum.	Benommenheit bis z. Tode, sonst wie 1 a.	tot am 4. Tage in Benommenheit
	15′	Frißt nicht, unruhig, benommen, taumelt. Kopf zittert.	tot n. 5 Tg. in Benommenheit
	160′	motorisch unruhig. Taumelnd, Trauerstellung.	tot n. 4 Tg. in Apathie Benommenheit
	unfähig	Extremitätenkrämpfe. Benommenheit, fressen nicht. Extremitätenzuckung. Taumeln, Kopfzitt.	tot nach 50 Std. in Seitenlage
n. 24h		Extremitäten-Ruderbewegungen. Starke motorische Unruhe. Sonst wie 3 a.	tot n. 39 Std. in Benommenheit.
nicht	nicht	Ruckartige seltene Atemzüge, Reflexe negat.	tot in 2 Min. in Seitenlage.
	stark taum.	Frißt n. 48 Std. Allmähliche Besserung d. Zustandes.	überlebt

mit techn. Dioxan an Katzen.

5′	6′ taum.	Frißt n. 20 Min., Apathie, Trauerstellung. Atmung o. Besonderheiten.	Ueberleben beide. Keinerlei nervöse Störungen.
10′	20′ taum.	Frißt n. 24 Std. Apathie. Bauchlage. Atmung o. B.	
5′ taum.	19h	Dyspnoe, bissig, Ruderbewegungen, Kopfzittern, Extremitätenzuckungen, Trauerstellung.	Tot nach 5 Tagen nach vorheriger Benommenheit
3′ taum.	5′ taum.	Bissig, Kopfzittern, Apathie, Freßunlust, erhöhte Reflexansprechbarkeit.	Tot am 5. Tage nach starken Extremitäten-Streckkrämpfen
20′taum.	24 h	Bissig, unruhig, starke Ruderbewegungen. Zitternde Kopfbewegung. Deutlich ataktische Störungen.	Tot am 4. Tage in Seitenlage nach Dyspnoe-Anfall u. starken Extremitäten-Streckkrämpfen
4′	5′ taum.	Nach 48 Std. vorübergehende Besserung d. Zustandes, dann Benommenheit.	Tot am 4. Tage nach starker Dyspnoe und Apathie
		Laufunfhig, in Seitenlage, Reflexe positiv.	Tot nach ca. 8 Std.
		In ständiger Seitenlage, starke Ruderbewegungen. Körper- und Extremitätenzuckungen.	Tot innerhalb 35 Std.

1. Reines Dioxan:

Katze Nr. 1 a. Tot nach 10 Tagen in Seitenlage und Benommenheit. Organbefund zeigt keine Besonderheiten.

Katze Nr. 1 b. Tot nach 10 Tagen. Starkes Untergewicht von 0,9 kg. Organe ohne Besonderheiten.

Katze Nr. 2 a. Tot nach 5 Tagen in Benommenheit und Seitenlage. Tier konnte infolge äußerer Umstände nicht seziert werden.

Katze Nr. 2 b. Tot nach 9 Tagen in völliger Apathie in Seitenlage. Infolge starker postmortaler Veränderungen kein klares Bild.

Katze Nr. 3 a. Tot nach 50 Stunden in Seitenlage. Deutliche Tracheitis und Bronchitis mit gelblich-schleimigem Sekret. Feste Lungenkonsistenz, leichtes Lungenödem.

Katze Nr. 3 b. Tot nach 39 Stunden. Vorher völlige Benommenheit. Leichte Bronchitis mit geringem Sekret, etwas feste Lungenkonsistenz, vielleicht angedeutetes Ödem der Lunge.

Katze Nr. 4 a. Tot nach 2 Minuten in Seitenlage. Deutliche Tracheitis mit zähem Sekret. Bronchitis mit dünnem Sekret. Keine Zeichen eines Lungenödems.

2. Technisches Dioxan:

Katze Nr. 2 a. Tot nach 5 Tagen in Benommenheit. Lunge etwas voluminös, leichtes Lungenödem.

Katze Nr. 2 b. Tot nach 5 Tagen nach starken Extremitätenstreckkrämpfen klonisch-tonischer Art. Lunge voluminös, leichtes Lungenödem.

Katze Nr. 3 a. Tot am 4. Tage in Seitenlage. Deutliche Tracheitis und Bronchitis mit zähflüssigem Sekret. Bronchien enthalten dünnes schaumiges Sekret. Emphysem der Lungenränder. Deutliches Lungenödem und starke Lungenblutfüllung.

Katze Nr. 3 b. Tot am 4. Tage in Benommenheit. Deutliche Bronchitis und Tracheitis. Emphysem der Lungenränder, leichtes Lungenödem. Sonstige Organe o. B.

Katze Nr. 4 a. Tot nach 8 Tagen. Leichte Tracheitis und Bronchitis. Keine deutlichen Ödemanzeichen.

Katze Nr. 4 b. Tot innerhalb 36 Stunden. Leichte Tracheitis und Bronchitis mit zähflüssigem Sekret. Lunge etwas voluminös. Leichtes Randemphysem, angedeutetes leichtes Lungenödem.

Besprechung der Versuche.

Aus den Versuchen mit reinem und technischem Dioxan an weißen Mäusen und Katzen ergibt sich die narkotische Wirkung dieses Stoffes. Ferner ergaben die Versuche, daß das Dioxan eine Reizwirkung auf Haut und Schleimhäute besitzt und neben seiner narkotischen Wirkung während der Einwirkungszeit noch giftige Nachwirkungen haben kann. Es sollen zunächst die Ergebnisse, die mit reinem Dioxan gewonnen wurden, besprochen werden.

A. Reizwirkung auf Haut und Schleimhaut.

Das Dioxan setzt bei Einwirkung auf Schleimhäute ein leicht brennendes Reizgefühl, vergleichbar etwa mit dem des Benzins. Auf der unverletzten gewöhnlichen Haut wirkt es durch seine Verdunstung etwas kühlend.

Alle weißen Mäuse wischten während des Versuches, ein Zeichen für Reizung der Nasen- und Augenschleimhaut. Letztere rief bei vielen Tieren eine Verklebung der Lidspalte hervor.

Bei Katzen zeigte sich diese Reizwirkung in Speichel-, Tränen- und Nasensekretion, bei 44 mg/l angewandter Konzentration nach 5 Sekunden, bei höheren Konzentrationen sofort.

B. Narkotische Wirkung.

Bei weißen Mäusen beginnen die narkotischen Symptome in Form von Taumeln beim Laufen schon bei einer angewandten Konzentration von 7½ mg/l und einer Einwirkungszeit von 390 Minuten im Mittel. Die Tiere sind dabei leicht dyspnoisch. Mit zunehmender Konzentration treten diese Symptome früher auf, außerdem aber kommen die Symptome der Seitenlage und schließlich Ausfall der Reflexe hinzu. Das erste Auftreten der Seitenlage kam erstmalig bei einer angewandten Konzentration von 7½ mg/l und einer Einwirkungszeit von 445 Minuten. Bei höheren Konzentrationen entsprechend früher.

Ausfall der Reflexe wurde zum ersten Mal bei einer Konzentration von 30 mg/l und einer Einwirkungsdauer von 135 Minuten beobachtet, jedoch ist diese Angabe aus den bereits eingangs erwähnten Gründen unsicher.

Bei Katzen: Die narkotische Wirkung trat hier bei der niedersten angewandten Konzentration von 44 mg/l nach 270 Minuten als deutliches Taumeln auf. Bei dieser Konzentration kam es auch nach 7-stündiger Einwirkung nicht zu stärkeren narkotischen Erscheinungen wie zu Seitenlage und Ausfall der Reflexe. Das Symptom der Seitenlage tritt erstmalig bei 65 mg/l nach 250 Minuten auf. Das reflexlose Stadium wurde nur einmal bei der Einwirkung

von 112 mg/l beobachtet, siehe Versuch 4a (Rein. Dioxan).

Es fiel weiterhin auf, daß die Tiere imExcitationsstadium meist recht bissig und unruhig waren. Der Vergleich der narkotischen Wirkung an Katzen und Mäusen zeigt daß die weißen Mäuse wesentlich empfindlicher als die Katzen sind.

C. Nachwirkungen.

Nach der Einwirkung auf weiße Mäuse war in allen Fällen die Atmung beschleunigt, Pfoten, Schnauze und Schwanz deutlich gerötet. Von 7½ mg/l ab zeigten die Tiere meist Benommenheit und Freßunlust. Alle Tiere, die bis zum Eintritt der ersten narkotischen Symptome der Einwirkung des Stoffes ausgesetzt waren, überlebten auch in der Folgezeit. Das war auch bei mehrtägiger Einwirkung von Dioxan mit einer Konzentration, die bei akuter Einwirkung keine narkotischen Schädigungen verursachte, der Fall. Dagegen starben mit einer Ausnahme (Versuch 8, Tier 1) alle Tiere, bei denen die Einwirkung bis zur Seitenlage oder gar bis zum Stadium der Reflexlosigkeit ausgedehnt worden war. Einige Male erfolgte zwischen dem Versuchsende und dem Eintritt des Todes vorübergehend eine gewisse Besserung des Zustandes. Zum ersten Male sind Tiere nach der Einwirkung von 7½ mg/l bei 8 Stunden Einwirkungsdauer gestorben.

Bei Katzen sind die Nachwirkungen noch deutlicher. Abgesehen von den Nachwirkungen der Narkose, wie Benommenheit, Unruhe, Bissigkeit, Extremitäten-Ruderbewegungen und Freßunlust waren alle Tiere schwer geschädigt. Es waren z. B. auffallend die Extremitätenzuckungen, deutliche und lang anhaltende ataktische Störungen, erhöhte Reizbarkeit und erhöhte Reaktion auf Klopfreize. Mit einer Ausnahme gingen alle Tiere ein und ferner auch Tiere, die nur bis zum Stadium der ersten Gehstörungen der Einwirkung des Stoffes ausgesetzt waren. Bei den niedrigeren Konzentrationen erfolgte der Tod erst nach Tagen unter starker Abmagerung. Diese kann sowohl auf die Freßunlust als auch auf Stoffwechselstörungen zurückgeführt werden.

Die oben genannten Ergebnisse stehen bis zu einem gewissen Grade in Einklang mit den Versuchen von W. P. Yant[9]) und A. Fairley[10]), die wie auch wir Reizungen der Lunge und Schleimhäute sahen, von denen jedoch bezüglich der Nachwirkungen Yant den Stoff günstiger beurteilte als wir und mehr die akuten Wirkungen in den Vordergrund seiner Beurteilung stellte.

Wie eingangs erwähnt, wurden die Versuche unter völlig gleichen Versuchsbedingungen mit einem technischen Dioxan-Produkt wiederholt. Es zeigte sich hierbei, daß das technische Präparat etwas weniger narkotisch wirkt. Dies geht auch deutlich aus dem

Vergleich der beiden Abbildungen Nr. 1 und 2 hervor, in denen die narkotische Wirkung an weißen Mäusen kurvenmäßig dargestellt ist. Eine Erklärung für dieses Verhalten läßt sich auf Grund der vorliegenden Versuche vorläufig noch nicht geben, insbesondere sind die etwa als Verdünnungsmittel anzusehenden Verunreinigungen im technischen Produkt nicht so erheblich, als das hieraus dieses Verhalten sich ableiten ließe.

In Bezug auf die Nachwirkung ergibt folgende Tabelle eine Übersicht:

	Reines Präparat	Technisches Präparat
Mäuse	von 17 Tieren: 11 tot	12 tot
Katzen	von 8 Tieren: 7 tot	6 tot

Hieraus geht hervor, daß die beiden Produkte unter vorliegenden Versuchsbedingungen etwa dieselbe Giftigkeit besitzen.

Nach den vorliegenden Versuchen ist demnach Dioxan ein Stoff von mittlerer narkotischer Wirkung und einer erheblichen Nachwirkung. Besonders in letzterer Hinsicht stehen unsere Versuche mit den Untersuchungen von Fairley[10]) im Großen und Ganzen im Einklang. Dagegen wird Dioxan von Yant[9]) nach den vorliegenden Erfahrungen zu günstig beurteilt. Dioxan muß vielmehr als ein Stoff von erheblicher Giftigkeit angesehen werden.

Zusammenfassung.

Die Wirkung von Dioxan-Präparaten wurde an weißen Mäusen und Katzen bei der Einatmung geprüft. Hiernach besitzt Dioxan leichte Reizwirkung auf Schleimhäute, mittlere narkotische Wirkung und eine erhebliche Nachwirkung.

Nach der Einwirkung bis zum narkotischen Stadium kam es meist zu tödlichem Ausgang. Hinsichtlich Reiz und narkotischer Wirkung schließt es sich den bekannten Lösungsmitteln von der Art des Acetons an. In Bezug auf die Nachwirkung ist Dioxan jedoch erheblich giftiger. Bei seiner Anwendung in der Technik ist daher Vorsicht geboten.

Technisches Dioxan besaß etwas geringere narkotische Wirkung als das reine Produkt. Hinsichtlich der Nachwirkung besteht zwischen beiden Präparaten kein wesentlicher Unterschied.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. Flury meinen ergebensten Dank für die Überlassung des Themas, die wertvollen Ratschläge und die großzügige Unterstützung in allen technischen Dingen auszusprechen.

Herrn Privatdozent Dr. W. Wirth danke ich herzlich für die liebenswürdige und tatkräftige Unterstützung beim experimentellen Teil der Arbeit.

Literatur.

1. Anschütz, L. und W. Broeker, Chem. Centralbl. 1927, Bd. I, S. 559:
2. Noll, A., Chem. Centralbl. 1927, Bd. I, S. 3160.
3. I. G. Farbenind. A.-G., Chem. Centralbl. 1927, Bd. II, S: 2583:
4. Noll, A., Chem. Centralbl. 1928, II. Band, S. 1039.
5. I. G. Farbenind. A.-G., Chem. Centralbl: 1930, Bd: II, S: 148:
6. I. G. Farbenind. A.-G., Chem. Centralbl: 1931, Bd: I, S: 1490:
7. Engel und Wedekind, Chem. Centralbl. 1933, Bd. II, S. 2481.
8. Graupner, H. und A. Weißberger, Chem. Centrallb. 1932, Bd. II, S. 343.
9. Yant, W. P., H. H. Schrenk, C. P. Waite, F. A. Patty, zit. nach: Ber. üb. d. ges. Physiologie und exp. Pharmakologie **60**, 663 (1928).
10. Fairley, A., E. C. Linton and A. H. Ford-Moore, zit. nach: Ber. üb. d. ges. Physiologie und exp. Pharmakologie **85**, 663 (1935).

Lebenslauf.

Am 6. März 1911 wurde ich als Sohn des Postbeamten Eligius Klimmer zu Ludwigshafen/Rh. geboren. Ich besuchte die Volksschule in Miltenberg und Aschaffenburg. 1921 trat ich in das Aschaffenburger Humanistische Gymnasium ein. Durch dienstliche Versetzungen des Vaters wechselte ich zum Gymnasium Miltenberg und zum Alten Gymnasium Würzburg über, wo ich am 15. April 1930 mein Reifezeugnis erwarb. Vom 1. Mai 1930 ab habe ich auf der Universität Würzburg Medizin studiert, hier im Juli 1932 das Physikum und im Wintersemester 1935/36 das Medizinische Staatsexamen bestanden.

Zur Zeit bin ich am Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg als Medizinalpraktikant tätig.

Hiemit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und andere, als von mir angegebene Quellen nicht benutzt habe.

Würzburg, Februar 1936.

Otto Klimmer